

外周血恶性肿瘤相关物质群诊断食管癌的价值

王军业, 戴淑琴, 戎铁华, 龙浩, 陈巧伦, 王春梅

王军业, 戎铁华, 龙浩, 王春梅, 中山大学肿瘤防治中心胸科
广东省广州市 510060

戴淑琴, 陈巧伦, 中山大学肿瘤防治中心检验科 广东省广州市 510060
国家科技攻关计划课题, No. 2001BA703B05

广东省自然科学基金项目, No. 04300288

项目负责人: 戴淑琴, 510060, 广东省广州市东风东路651号, 中山大学肿瘤防治中心. dsqin@yeah.net

电话: 020-88288096 传真: 020-87343438

收稿日期: 2004-09-23 接受日期: 2004-11-04

摘要

目的: 系统评估初诊食管癌患者恶性肿瘤相关物质 TSGF 检测的价值.

方法: 检测健康人 400 例, 食管癌患者 148 例, 利用化学比色法检测恶性肿瘤相关物质群(TSGF)的表达;同时用微粒子酶免疫分析(MEIA)技术与双抗体夹心法分别检测 CEA, SCC-Ag.

结果: 食管癌患者 TSGF 表达(66.0 ± 40.3)明显高于健康人(53.6 ± 8.0)($P = 0.000$), 灵敏度 0.404, 特异度 0.940, Youden 指数 0.539, Roc 曲线下面积为 0.761. 食管癌患者 TSGF 阳性率(37.2%)明显高于 CEA(12.4%)、SCC(13.7%), 差异显著($P = 0.000$); TSGF 与 CEA, SCC 间相关无统计学意义($P > 0.05$). 食管癌患者 TSGF 阳性率明显高于 CEA + SCC 联合检测的阳性率(27.70%, $P = 0.036$); 而 TSGF 与 TSGF + CEA, TSGF + SCC 联合检测的阳性率相近($P > 0.05$); 3 种指标联合检测的阳性率(52.0%)明显优于单纯检测 TSGF ($P = 0.027$). 与肿瘤部位、肿瘤长度、T 分期、N 分期、临床分期、病理类型和分化程度无明显相关性($P > 0.05$).

结论: TSGF 对食管癌患者具有一定的辨别价值, 对食管癌筛查和早期诊断有一定的应用价值;联合检测 CEA, SCC 可提高检测效率.

王军业, 戴淑琴, 戎铁华, 龙浩, 陈巧伦, 王春梅. 外周血恶性肿瘤相关物质群诊断食管癌的价值. 世界华人消化杂志 2005;13(4):546-547

http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/546.asp

0 引言

恶性肿瘤相关物质(tumor supplied group of factors, TSGF)是我国首个获国家批准上市的第一类癌症体外标记物, 国外还未见此类报道. 是有恶性肿瘤细胞产生的一种特殊物质, 在肿瘤形成早期即明显增高, 并随肿瘤组织的生长不断释放入血并达到一定浓度, 能促进肿瘤形成、生长、扩散. 具有高度特异性和敏感性^[1-2], 近年来在国内多家医院已经采用, 但应用于食管癌方面的研究尚少, 效果评价未统一, 存在争议, 而且有关报道的文献不多, 难以系统评估在食管癌诊断中的应用价值. 我们采用大样本系统评估其在食管癌中活性表达的意义.

1 材料和方法

1.1 材料 2001-10/2003-01 中山大学肿瘤医院初治食管癌手术病例 148 例. 均经病理学确诊, 无严重心、肝、肾、肺等重要脏器疾病, 未曾接受放化疗, 无合并感染和严重创伤. 男 112 例, 女 36 例, 年龄 35-81 (平均 58 岁), 胸上段 19 例, 胸中段 84 例, 胸下段 45 例, 肿瘤长度 < 3 cm 31 例, ≥ 3 cm < 6 cm 88 例, ≥ 6 cm 29 例, T₁ 12 例, T₂ 29, T₃ 90, T₄ 17, N₀ 70, N₁ 78, 临床分期 I 10, II_A 54, II_B 11, III 61, IV 12, 鳞癌 123, 腺癌 25, 组织分化程度 I 级 35, II 68, III 45. 选取同期本院健康医务人员 400 名作正常人对照.

1.2 方法 采用福建新大陆生物技术有限公司生产的 TSGF 试剂盒. 批准号: 国药试字(2000)D-15. 用化学比色法测定. 抽静脉血 2 mL, 离心取血清备用, 按试剂盒说明书进行测定, 严格规范操作, 待测血清 40 μ L 加入盛有 1.0 mL 试剂的反应管中, 置沸水浴锅中 15 min, 迅速取出并置低于 25℃ 室温冷水冷却 5 min, 在 470 nm 波长处比色测定吸光度, 查标准曲线, 求出相应的 TSGF 含量(ku/mL). 参考数值: TSGF 水平 > 64 ku/mL 为阳性. SCC 检测仪器为 IMX-全自动快速免疫分析仪. 实验方法是微粒子酶免疫分析(MEIA)技术. IMx SCC 试剂、定标液和质控液购自 Abbott 公司. 参考数值: 95% 的健康人的 SCC 抗原低于 1.5 μ g/L. CEA 的测定仪器为罗氏电化发光全自动免疫分析仪 Elecsys2010. CEA 试剂盒购自 Roche 试剂公司(德国). 实验方法选用双抗体夹心法. 参考数值: 95% 健康人 CEA ≤ 5.0 μ g/L.

统计学处理 使用 SPSS11.0 For Windows 统计软件. 评估食管癌患者与健康人 TSGF 活性的差异采用 χ^2 检验; 食管癌患者 TSGF 活性的效率选用灵敏度、特异度、Youden 指数、ROC 曲线下面积; 食管癌患者 TSGF 活性表达与 CEA、SCC 的差异采用 χ^2 检验、双变量相关分析; TSGF 活性与临床资料的差异分别采用双变量相关分析.

2 结果

2.1 外周血 TSGF 的表达 食管癌患者阳性率 37.2%, 灵敏度 0.404, 特异度 0.940, Youden 指数 0.539, ROC 曲线下面积 0.761. 显示健康人与食管癌患者之间 TSGF 含量有显著差异, 食管癌患者其外周血 TSGF 的阳性率明显高于健康人(53.6 ± 8.0 vs 66.0 ± 40.3 , $P < 0.001$).

2.2 TSGF 表达与 CEA, SCC 比较 食管癌患者外周血 TSGF 阳性率明显优于 CEA, SCC 的阳性率, 差异显著(37.2% vs 12.4%, 13.7%, $P = 0.000$); 食管癌患者外周血 TSGF 与 CEA、SCC 间相关无统计学意义($P > 0.05$).

2.3 TSGF, CEA, SCC 联合检测的价值 食管癌患者,

TSGF 阳性率明显优于 CEA+SCC 联合检测的阳性率 (37.2% vs 27.7%, $P = 0.036$); 而与 TSGF+CEA (46.0%)、TSGF+SCC (46.6%) 联合检测的阳性率相近 ($P > 0.05$); 3 种指标联合检测的阳性率 (52.0%) 明显优于单纯检测外周血 TSGF ($P = 0.027$).

2.4 与临床资料的关系 食管癌 TSGF 与部位、肿瘤长度、TN 分期、临床分期、病理分化程度之间行相关分析, 相关无统计学意义 ($P > 0.05$). Pearson 相关系数分别为 0.088, 0.102, 0.042, 0.726, -0.036 和 0.002.

3 讨论

食管癌早期诊断是根治和获得长期生存最有效的方法. 寻找敏感、特异的食管癌诊断指标是当前研究的一个重要课题. TSGF 是由恶性肿瘤细胞产生的一种特殊物质, 国内报道其在恶性肿瘤中的敏感性为 63.9–87.0%^[3–7], 因此, 经专家鉴定 TSGF 可作为恶性肿瘤早期诊断的生物学性质标记物. 其在食管癌中的敏感性为 46.2–87.5%^[8–12], 但关于食管癌方面的文献少, 且病例数少, 难以系统评估该指标在食管癌诊断中的价值. 我们选用 148 例未经治疗的食管癌患者, 选取同期本院健康医务人员 400 名体检作正常对照. 结果 148 例食管癌患者 TSGF 均值明显高于健康人, 差异有显著性 ($P = 0.000$), 阳性率 37.2%, 灵敏度 0.404, 特异度 0.940, Youden 指数 0.539, Roc 曲线下面积为 0.761 (> 0.5 但 < 1.0). 经大样本系统评估, 外周血 TSGF 检测对食管癌患者具有一定的辨别价值, 在食管癌高危人群中进行 TSGF 检测, 对食管癌的筛查和早期诊断有一定价值, 为其用于食管癌的诊断与监测提供了理论依据.

癌胚抗原 (CEA) 在成人胃肠、肺、乳腺等腺癌组织中均有表达. 鳞状上皮细胞癌相关抗原 (SCC-Ag) 对肿瘤诊断、疗效观察、复发监测和预后判断等均有实用价值. 这两种标志物在食管癌中的敏感性分别为 CEA 11.4–17.0%, SCC 26.8–50.0%^[13–15]. 本组 148 例食管癌中, 其敏感性分别为 CEA 12.40%, SCC 13.70%, 远低于 TSGF 值 37.2% 的敏感性 ($P = 0.000$). SCC、CEA 与 TSGF 值间无明显相关性 ($P > 0.05$). 单纯检测 TSGF 优于 CEA+SCC (37.2% 与 27.7%, $P = 0.036$). 从而进一步说明 TSGF 检测在食管癌患者中具有更高的诊断效率, 明显优于 CEA 与 SCC. TSGF 联合 CEA 检测能进一步提高诊断效率.

敏感、特异的肿瘤标记物多与肿瘤的分期与病理分化程度密切相关, 因此可以进行病情的监测与预后评估. 多位学者报道 TSGF 值与肿瘤 T 分期、N 分期、临床分期、病理分化程度等相关^[4, 7]. 我们证实食管癌 TSGF 值与以上因素均无明显相关性 ($P > 0.05$), 相关无统计意义. 说明 TSGF 在食管癌中有一定的应用局限性, 并非为一个完美的肿瘤标记物.

4 参考文献

- 1 Baccala AA, Zhong H, Clift SM, Nelson WG, Marshall FF, Passe TJ, Gambill NB, Simons JW. Serum Vascular endothelial growth factor is a candidate biomarker of metastatic tumor response to ex vivo gene therapy of renal cell cancer. *Urology* 1998;51:327-332
- 2 Mineta H, Miura K, Ogino T, Takebayashi S, Misawa K, Ueda Y, Suzuki I, Dictor M, Borg A, Wennerberg J. Prognostic value of Vascular endothelial growth factor (VEGF) in head and neck squamous cell carcinomas. *Br J Cancer* 2000; 83:775-781
- 3 杨晓飞, 何明鑫, 安邦全, 罗勇, 黄小兵. 恶性肿瘤特异性生长因子在消化系统恶性肿瘤诊断中的价值. *贵州医药* 2001;25:116-118
- 4 周馨竹, 闻洪丽, 姜长杰, 吴国新. 血清中肿瘤特异生长因子检测的临床应用. *齐齐哈尔医学院学报* 2002;23:747-748
- 5 张杰, 李红梅, 亢国英. 血清恶性肿瘤特异性生长因子测定及其临床应用. *中国肿瘤* 2002;11:545-546
- 6 李小亮, 孙达春. 血清肿瘤标志物检测对恶性肿瘤诊断及监测的临床意义. *肿瘤研究与临床* 2002;14:162-164
- 7 王璐, 浦春, 叶晓兵, 程静. 恶性肿瘤患者血清 TSGF 测定及其临床意义. *中国肿瘤临床与康复* 2001;8:4-5
- 8 梁伊仁, 万德森, 陈功, 卢震海, 李幼娟, 林月好, 池沛冬. 恶性肿瘤相关物质群 (TSGF) 的测定及临床应用评价. *癌症* 2002;21:1251-1253
- 9 黄昭穗, 陈志忠, 刘开渊, 黄春红, 欧阳万青, 黄海溶. 恶性肿瘤特异性生长因子检测在肿瘤诊断中的应用. *福建医药杂志* 2001;23:45-46
- 10 杨春莺, 汤冰, 吴立坚, 谢志淳. TSGF 对恶性肿瘤诊断与治疗检测的意义探讨. *福建医药杂志* 2001;23:112-113
- 11 高杨, 刘延红, 夏洪印, 何维敬, 张兰. 食管癌血清肿瘤标志物诊断价值的研究. *山东医药* 2001;41:5-7
- 12 刘云, 钱同胜. TSGF 在胃癌与食管癌诊断中的应用. *镇江医学院学报* 2000;10:722-723
- 13 Brockmann JG, St Nottberg H, Glodny B, Sprakel B, Senninger N. Analysis of serum CYFRA 21-1 concentrations in patients with esophageal cancer. *Anticancer Res* 2000;20:4899-4904
- 14 Mealy K, Feely J, Reid I, McSweeney J, Walsh T, Hennessy TP. Tumour marker detection in oesophageal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1996;22:505-507
- 15 Shimada H, Takeda A, Arima M, Okazumi S, Matsubara H, Nabeya Y, Funami Y, Hayashi H, Gunji Y, Suzuki T, Kobayashi S, Ochiai T. Serum p53 antibody is a useful tumor marker in superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2000;89:1677-1683

编辑 潘伯荣 审读 张海宁